

AUS DEM INSTITUT FÜR ANAESTHESIOLOGIE
DER JOHANNES GUTENBERG-UNIVERSITÄT MAINZ

**Wirkung eines 6%-igen Volumenersatzmittels
(Hydroxyäthylstärke) auf das zirkulierende
Blutvolumen und auf die Blutzusammensetzung
bei hypovolämischen Gesunden**

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Würde des
DOKTORS DER ZAHNMEDIZIN
der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz
den Medizinischen Fachbereichen

vorgelegt von
DIETER AUGUSTIN
aus Duisburg

Mainz 1976

AUS DEM INSTITUT FÜR ANAESTHESIOLOGIE
DER JOHANNES GUTENBERG-UNIVERSITÄT MAINZ

**Wirkung eines 6%-igen Volumenersatzmittels
(Hydroxyäthylstärke) auf das zirkulierende
Blutvolumen und auf die Blutzusammensetzung
bei hypovolämischen Gesunden**

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Würde des
DOKTORS DER ZAHNMEDIZIN
der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz
den Medizinischen Fachbereichen

vorgelegt von
DIETER AUGUSTIN
aus Duisburg

Mainz 1976



Fachbereichsdekan : Professor Dr. R. Wolf
1. Gutachter : Professor Dr. M. Halmagyi
2. Gutachter : Professor Dr. H. Kreuscher

GLIEDERUNG

- Einleitung
 - Geschichte
 - Problemstellung
 - Fragestellung
- Versuchsanordnung
 - Versuchsplanung
 - Zeitplan
 - Versuchspersonen
 - Testlösung
- Untersuchungsmethoden
 - Volumenbestimmung
 - Blutdruck
 - Pulsfrequenz
 - Hämatokrit, Hämoglobin, Erythrozyten, Gesamteiweiß
 - Urinmenge
 - Statistik
- Versuchsergebnisse
 - Volumenmessungen
 - Blutdruck
 - Puls
 - Hämatokrit
 - Erythrozyten
 - Hämoglobin
 - Gesamteiweiß
 - Urin
- Diskussion und Schlußfolgerung
 - Forderungen an Volumenersatzmittel
 - Vergleich mit anderen Volumenersatzmitteln
 - Beurteilung der vorliegenden Ergebnisse
- Zusammenfassung
- Literaturangaben
- Lebenslauf



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554413_0053

EINLEITUNG

Schock ist laut Lexikon (22) eine akute hämodynamische Störung, die die Kapillardurchblutung in einem solchem Maße herabsetzt, daß sich eine Gewebshypoxie entwickelt, die zu funktionellen und/oder morphologischen Veränderungen führt.

1743 wurde die erste Symptomenbeschreibung eines Schocks durch Ledran gegeben: hypotone, kalte, nasse Tachykardie. Theorien waren der Vagusreflex (Goltz) und die durch toxische Stoffe der Histaminreihe entstandene Vasomotorenlähmung (Fischer und Crile). (23) Die wahren Gründe aber waren noch unbekannt, denn obwohl 1628 von Harvey die Entdeckung des Blutkreislaufes bekanntgegeben wurde, wurde erst 1919 die Rolle der Verminderung der zirkulierenden Blutmenge bekannt. (24) Sie komplettierte die bis dahin als Gesamtursache angenommenen Einzelphänomene zur heutigen.

Aus der Erkenntnis, daß die wichtigste Ursache des Schocks ein Mißverhältnis zwischen Fassungsvermögen und peripherem Widerstand des Kreislaufs auf der einen Seite und kardialer Auswurfleistung auf der anderen Seite ist (8), folgte logischerweise die Forderung nach einem sofortigen adäquaten Ersatz der verlorengegangenen Flüssigkeit, zur Beseitigung der vorhandenen Dysregulation (3). Um dieser Forderung gerecht zu werden, wurden im Laufe der Jahre die verschiedensten Methoden angewandt. (24) Da die Bluttransfusion anfangs durch die Unkenntnis der verschiedenen antigenen Faktoren mißlangen, versuchte man es mit physiologischen Kochsalzlösungen, die aber aufgrund der schnellen Ausscheidung durch die Niere und der Gefahr der Ödembildung, keine befriedigende Lösung brachten (9,17). Untersuchungen mit anderen Volumenersatzmitteln brachten größtenteils bessere Erfolge, zeigten aber auch die Probleme und Grenzen bei der Bereitstellung eines zufriedenstellenden Ersatzmittels.

Ein Ersatz mit Blut oder Plasma ist auch heute nicht immer möglich. Einmal, weil nicht immer genügend davon vorhanden ist, zum anderen, weil Probleme der Übertragung der Serumhepatitis, des Zeitbedarfs bei der Prüfung der Verträglichkeit und auch der Lagerhaltung, auch heute noch ungelöst sind (9,30). Künstlich hergestellte kolloidale Volumenersatzmittel auf Dextran-, Gelatinebasis und andere, haben dagegen in der heutigen Form, nach Beseitigung von anfänglich aufgetretenen Unverträglichkeiten, entscheidende Vorteile. Sie sind in jeder Menge herstell-

bar, sterilisierbar, unabhängig von den Blutgruppen zu infundieren, gut lagerfähig, werden meist gut vertragen und auch wieder ausgeschieden (4). Viele dieser Produkte wirken zudem nicht nur als Ersatz, sondern bewirken, daß zusätzlich noch Flüssigkeit aus dem Interstitium in das Gefäßsystem gelangt. Leider stehen all diesen Vorzügen, die durch zahlreiche Untersuchungen bestätigt wurden, Berichte gegenüber, die Unverträglichkeitsreaktionen auch gegen diese Ersatzmittel zeigen, so daß die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Vorsichtsmaßnahmen bei der Anwendung kolloidaler Volumenersatzmittel bekanntgeben mußte (6). Es sind vor allem allergische beziehungsweise anaphylaktoide Reaktionen, die oft zu lebensbedrohlichen Zwischenfällen führen. Als Grund wurde bei Gelatinepräparaten von Lorenz und Doenike angegeben, daß Histaminfreisetzung und Ausmaß der Histaminfreisetzung von ausschlaggebender Bedeutung sind. Bei den anderen Kolloiden insbesondere dem Dextran, gibt es zur Zeit noch keine befriedigende Analyse über die Ursache und den Mechanismus der Nebenwirkungen (7). Bei allen bisher bekannten kolloidalen Volumenersatzmitteln: Acacia, Pectin, Hämoglobin, modifiziertes Globin, Gelatine, Rinder Albumin, Polyvinylpyrrolidon, Polyvinylalkohol, Dextrane, Hydrodextrane, Hydrolysate von tierischem Blut und Casein, sowie künstliche Polypeptide, führte die Infusion nicht nur in verschiedenem Ausmaße teilweise zu anaphylaktischen Schocks, sondern auch zu Blutungstendenzen und verlängerter Zellspeicherung. Auch kam es teilweise zur Ausflockung bei der Lagerung bei schwankenden Temperaturen, beispielsweise bei den Dextranen (20,27).

Bei den Bemühungen, diese Nebenwirkungen auszuschalten, bei gleichzeitiger Erhaltung der bisher erreichten Vorzüge, kam es vor erst wenigen Jahren zu der Entwicklung einer Hydroxyäthylstärke, die nach neueren Untersuchungen alle Forderungen an ein Volumenersatzmittel erfüllen soll.

Im Experiment und durch klinische Untersuchungen, wurden neben der Volumenauffüllenden Wirkung, die Beeinflussung der Blutgerinnung (21), Wirkung auf den Plasmahistaminspiegel, zur Frage allergischer Reaktionen (19), histologische Alteration der Niere (5), Wirkung auf die Nierenfunktion (10) und teratogene Wirkung (15) und anderes untersucht, wobei nahezu keine negativen Reaktionen festgestellt werden konnten. Lediglich in Einzelfällen wurden Exantheme und Hypotension festgestellt, die aber im Vergleich mit anderen Ersatzmitteln, insbesondere dem Dextran, sehr selten vorkamen (25).

Ein kolloidales Volumenersatzmittel ist aber kein Blutersatz, es trans-

portiert keinen Sauerstoff, und auch kein Plasmaersatz, denn es hat weder Pufferwirkung noch Transportfähigkeit oder Infektabwehr. Es muß aber in der Elektrolytkonzentration mit dem Blut übereinstimmen und darüber hinaus mindestens den kolloidosmotischen Druck der Bluteiweißkörper erreichen. Wegen des notwendigen Kompromisses zwischen der Volumenwirkung und den Nebenwirkungen, das heißt, zwischen dem für den kolloidosmotischen Druck verantwortlichen mittleren Molekulargewichtes und der Speicherung im RES, besonders der Teilchen mit hohem Molekulargewicht, ist es immer wieder wichtig zu wissen, ob es bei der Herstellung eines neuen Volumenersatzmittels gelungen ist, bei fehlenden Nebenwirkungen eine ausreichende Volumenwirkung zu erreichen (3).

Da eine unzureichende Volumenwirkung oder Verweildauer zwangsläufig Eigenreaktionen des Organismus hervorrufen (Vasokonstriktion, Zentralisation), ist außer einem frühzeitigen Flüssigkeitsersatz also ein Mittel mit genügend großer Volumenwirkung bei ausreichender intravasaler Verweildauer nötig (3). Es wurden daher auch die verschiedenen Hydroxyäthylstärken in mehreren Versuchen auf ihre Volumenwirkung hin untersucht, wobei die Ergebnisse von einem reinen Volumenersatzmittel ohne Expanderwirkung, bis zu Werten die den Ausgangswert überschreiten, reichen (4,13,16,18,27). Einig sind sich alle Autoren nur darin, daß Hydroxyäthylstärke verträglicher ist und weniger Nebenreaktionen zeigt, als die meisten vergleichbaren Ersatzmittel. Dazu kommt, daß durch gute Haltbarkeit und Lagerfähigkeit zusätzliche Sicherheit und universeller Einsatz gewährleistet sein soll.

Aus diesen Gründen, soll eines dieser neuen Hydroxyäthylstärken in dieser Arbeit untersucht werden. Die wichtigsten Fragen sind dabei:

- Wie groß ist die intravasale Volumenwirkung von 500 ml Hydroxyäthylstärke nach Infusion bei hypovolämischen Versuchspersonen?
- Wie lange hält die Volumenwirkung an?
- Wie ändert sich hierbei die Blutzusammensetzung?

VERSUCHSANORDNUNG

1.) Versuchsplanung

Zur Klärung der gestellten Fragen, war es notwendig, 500 ml von dem zu untersuchenden Blutersatzmittel, Versuchspersonen, zu infundieren und deren Blutvolumen in bestimmten Zeitabständen zu messen. Normovolämischen Probanden Lösung zu infundieren, würde eine Reihe von Gegenregulationen hervorrufen, die in ihrem Ausmasse nicht kontrollierbar wären. (14,17 u.a.) Andererseits durfte auch keine zu hohe Blutmenge den Probanden abgenommen werden, um bei diesen keine ernsthaften Regulationsstörungen hervorzurufen, was diesen sowohl unzumutbar gewesen wäre, als auch die Ergebnisse verfälscht hätte.

Als für den Probanden gefahrlos und akzeptabel, bei Blutspenden wird die gleiche Menge abgenommen, konnten 400 ml angesehen werden, die mit den vorhandenen 500 ml Blutentnahmeflaschen, mit 100 ml Stabilisator, leicht abgenommen werden konnten. Außerdem waren diese Volumenunterschiede mit ausreichender Genauigkeit, mit dem zur Messung verwendeten Volemetron, nachzuweisen. (2,9,28,29,31)

Das Volemetron wurde deshalb verwendet, weil die Messung des im Blutkreislauf eingebrachten und verdünnten radioaktiven Humanalbumins öfter und schneller hintereinander durchgeführt werden kann, als die der bisher bekannten Farbstoffe wie evans-blue oder cardio-green, was für die Verlaufsbeobachtung von Wichtigkeit ist. So dauert eine Messung, einschl. der 10 min. Durchmischungszeit nur höchstens 20 min.. Ein weiterer Grund liegt in der, für diese Zwecke in mehreren Versuchsreihen bestätigten, ausreichenden Genauigkeit in der Messung der erwarteten Volumenunterschiede. (1,3,27,u.a.)

Um einen genauen Überblick über den Verlauf der Volumenänderung zu bekommen, waren folgende Messungen des zirkulierenden Blutvolumens notwendig:

- I - Messung des Ausgangsvolumens
- II - Messung unmittelbar nach der Blutentnahme von 400 ml
- III - Messung unmittelbar nach der Infusion von 500 ml Blutersatzmittel
- IV - Messung 90 min. nach Beendigung der Infusion
- V - Messung 240 min. nach Beendigung der Infusion

Zur weiteren Untermauerung der Meßergebnisse und um eine Kontrolle über die Regulationsvorgänge der Probanden zu bekommen, sollte gleichzeitig mit den Volumen-Messungen, folgende Messungen durchgeführt werden:

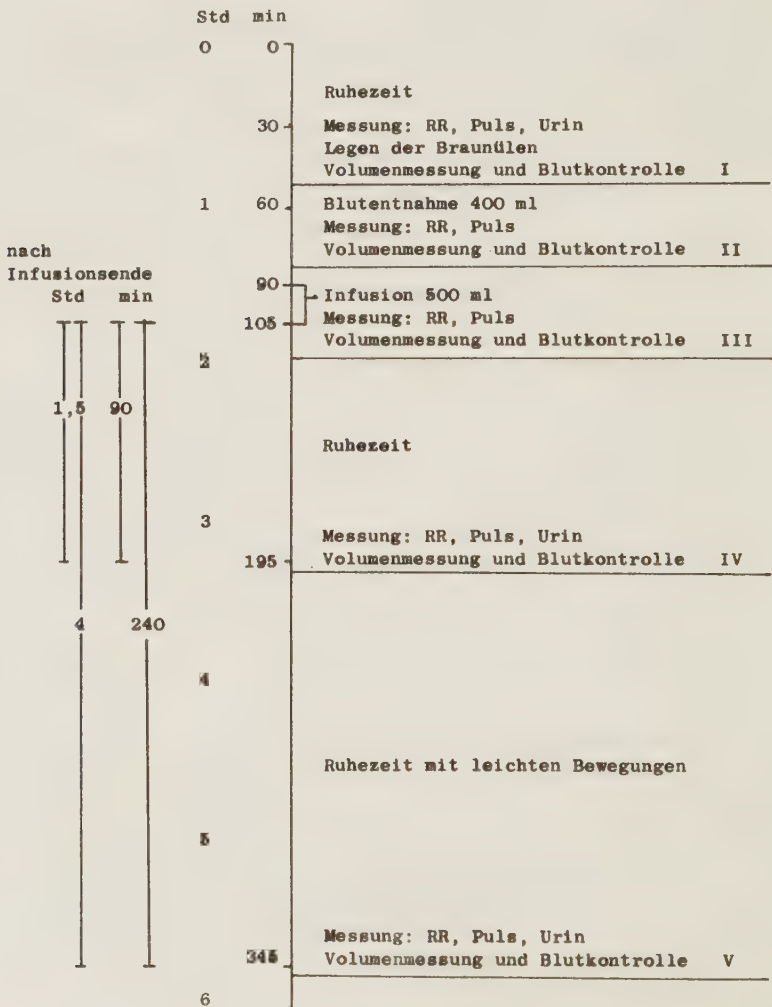
- Blutdruck
- Pulzfrequenz
- Haematokrit venös und kapillär
- Erythrozytenzahl
- Gesamteiweiß
- Urinausscheidung

Weiterhin war es noch erforderlich, daß alle Probanden 6 Stunden vor Beginn der Versuche weder flüssige noch feste Nahrung zu sich nehmen, um möglichst gleichmäßige Grundvoraussetzungen für den Flüssigkeitshaushalt des Körpers zu schaffen.

VERSUCHSANORDNUNG

2.) Zeitplan

Die einzelnen Stationen des Versuchsablaufes sind nachstehender Tabelle zu entnehmen. Wichtig dabei ist, daß alle Versuchspersonen sowohl 6 Stunden vorher, wie auch während des ganzen Versuchsablaufes von weiteren 6 Stunden, weder flüssige noch feste Nahrung zu sich nehmen durften.



Die erste halbe Stunde verbrachten die Probanden mit ruhigem liegen, um möglichst ausgeglichene Ausgangswerte für Blutdruck, Pulsfrequenz und Blutvolumen zu bekommen. Aus dem gleichen Grunde sollten die Probanden in dieser Zeit Urin lassen. Nach dieser Zeit, in der Blutdruck und Pulsfrequenz gemessen wurden, wurde das Ausgangsblutvolumen bestimmt, mit gleichzeitiger Abnahme von 10 ml Blut, für die Laboruntersuchungen über die Blutzusammensetzung, sowie Kapillarblut aus dem Ohrläppchen zur Bestimmung des kapillären Hämatokritwertes. Direkt anschließend erfolgte die Entnahme von 400 ml Blut mit einer Vacuum-Blutentnahmeflasche über einen Zeitraum von 15 min. ± 5 , die II. Blutvolumen-Messung mit Abnahme von Blut für die Laboruntersuchung, sowie Messung von Blutdruck und Pulzfrequenz. Zur Hämatokritbestimmung wurde diesmal 3 x, in Abständen von 2 min., Kapillarblut entnommen, um die Änderung in der Mikrozirkulation nach der Blutentnahme zu sehen.

Es wurde nun sofort begonnen, die Testlösung zu infundieren, was durchschnittlich in 15 min. ± 5 geschehen war. Anschließend wieder die gleichen Untersuchungen wie nach der Blutentnahme.

Es folgte nun eine Ruhepause von insgesamt 90 min. nach Beendigung der Infusion, die der Proband liegend verbrachte. Darauf wieder Messung von Blutdruck, Pulsfrequenz und Urinproduktion, sowie IV. Blutvolumen-Messung, mit Abnahme von Blut sowie Kapillarblut für die Laboruntersuchungen.

Die gleichen Messungen wurden dann noch einmal nach insgesamt 240 min. Pause nach Ende der Infusion durchgeführt, wobei in der Pause der Proband leichte Bewegungen ausführte und nur in den letzten 30 min. wieder ruhte.

Um die Probanden nicht bei jeder Messung erneut stechen zu müssen, wurden am Anfang des Versuches je eine Braunüle in die Cubitalvenen der linken und rechten Ellenbogenbeugen eingeführt und mit einem Mandrin verschlossen. Durch diese erfolgten dann die Blutentnahmen, Infusion und Injektionen, wobei diese Verweilkanülen jeweils mit 1 ml physiologischer Kochsalzlösung gespült wurden, um Messfehler zu vermeiden. Lediglich für die Entnahme der 400 ml Blutmenge wurde eine weitere Vene angestochen.

VERSUCHSANORDNUNG

3.) Versuchspersonen

Alle Versuchspersonen, die sich zur Verfügung stellten, waren männlichen Geschlechts und fühlten sich nach ihren eigenen Aussagen gesund. Um einen möglichst homogenen Versuchspersonenkreis zu haben, was neben konstanten Versuchsbedingungen, geeigneter Volumenmeßmethode, einheitlichen Fabrikationschargender Lösungen und exakten Auswertungen, Grundvoraussetzung für aussagekräftige Untersuchungen ist (3), wurde bei der Auswahl der Probanden Wert auf möglichst große Konstanzhaltung von Gewicht , Körpergröße und Alter gelegt, da diese Werte einen Einfluß auf die Größe des gesamten Blutvolumens besitzen (17).

	Alter	Größe	Gewicht
1	22	186	72
2	23	196	80
3	21	181	70
4	24	168	58
5	24	176	76
6	23	183	81
7	24	183	83
8	23	184	73
9	26	183	69
10	23	176	71
	(Jahre)	(cm)	(Kg)

Tabelle 2: Versuchspersonen

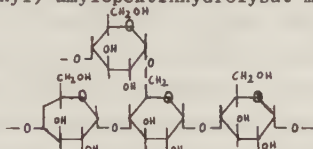
Statistische Berechnung

	Alter(Jahre)	Größe(cm)	Gewicht(Kg)
Summe der Werte	233	1816	733
Anzahl der Werte	10	10	10
Mittelwerte	23,3	181,6	73,3
Standardabweichungen	1,33	7,35	7,27
Standardabweichungen vom Mittelwert	0,42	2,32	2,30
Konfidenzbereich des Mittelwertes	0,77	4,26	4,21

TESTLÖSUNG

Zu testen war ein kolloidales Volumenersatzmittel aus der Gruppe der Hydroxyäthylstärken (HÄS).

HÄS ist ein künstliches Kolloid und leitet sich von der Mais- und Sorghum-Stärke ab. Diese Stärkesorte ist fast ausschließlich aus Amylopektin aufgebaut (mehr als 95 %). Durch Säurehydrolyse entsteht ein Amylopektinhydrolysat, welches mit Äthylenoxid zur HÄS umgesetzt wird. Es entsteht also ein O-(2-Hydroxy-äthyl)-amylopektinhydrolysat mit folgender Struktur



Durch die Einführung von Hydroxyäthylgruppen in die Glucoseeinheiten der Stärke, wird deren Widerstandsfähigkeit gegen enzymatischen Abbau und die Lösungsstabilität erhöht. (27)

Je 100 ml HÄS Lösung enthalten:

		entsprechend:	
- HÄS	6 g	- Na ⁺	88,3 mEq/L
- Kaliumchlorid	0,03g	- K ⁺	4,0 "
- Calciumchlorid	0,02g	- Ca ⁺	2,7 "
- Natriumlactat	0,224g	- Cl ⁻	75,1 "
- Glucose	1,0g	- C ₃ H ₅ O ₃ ⁻	19,9 "
cum aqua dest ad 100 ml			

Die verwendete HÄS hat einen Substitutionsgrad von: DS 0,50-0,55
Das bedeutet; daß 10 Glucoseeinheiten im Durchschnitt 5 bis 5,5 Hydroxyäthylgruppen tragen.

Der pH liegt zwischen 5,0 und 7,0

Die Infusionsviskosität beträgt 0,09-0,14 dl/g bei 30°C

Das mittlere Molekulargewicht $\overline{M}_w$ beträgt 30000- 40000

(Daten laut Firmenangaben)

UNTERSUCHUNGSMETHODEN

1.) Bestimmung des Blutvolumens

Zur Bestimmung der Menge des zirkulierenden Blutvolumens, wurde das von Williams und Fine entwickelte Verfahren angewandt. Das Verfahren beruht auf einer Verdünnungsmessung von injiziertem radioaktiv markiertem Humanalbumin mit dem Volemetron. Hierbei wurden den Probanden jeweils zu Beginn einer Messung 8 ml Blut entnommen und in ein speziell für das Volemetron hergestelltes, heparinisiertes Röhrchen gefüllt. Hierbei war darauf zu achten, daß nur genau bis zur 8 ml Marke aufgefüllt wurde und die Röhrchen nur im oberen Teil angefasst wurden, um nicht unbemerkt radioaktive Substanz aufzubringen, da schon geringe Veränderung eine Verfälschung des Ergebnisses hervorrufen können. Dieser Wert war dann der Ausgangswert oder auch Premix genannt. Es wurden darauf je 1 ml Human-Serumalbumin-Jod-131 injiziert. Die Aktivität dieser sogenannten Risha-Dosis, vom Hersteller Philips-Duphar Amsterdam, wurde vorher im Volemetron gemessen und eingespeichert. Sie beträgt am Tage der Herstellung $5 \mu\text{ci}$ und hat eine Halbwertszeit von 8,05 Tagen, bei einer Albumin-Konzentration von 10 mg/ml. Es ist also eine Dosis, die auch bei mehrfacher Anwendung keine Gefahr für den Probanden darstellt. Andererseits ist darauf zu achten, daß bei der geringen Dosis und der kurzen Halbwertszeit die Lagerfähigkeit nur sehr kurz ist und bereits nach 14 Tagen die Substanz keine ausreichend genauen Ergebnisse mehr gewährleistet. Auch darf beim injizieren nicht die geringste Menge verlorengehen, da sonst die Werte zu hoch ausfallen würden (28,31). Aus diesem Grunde wurde bei der Injektion, mit der hierbei verwendeten Einmalspritze, mehrfach aspiriert und wieder injiziert, um möglichst alle Substanz auszuwaschen, und anschließend 1 ml Kochsalzlösung nachgespritzt, um auch die Braunüle auszuspülen. Die in der Spritze verbliebene Restaktivität wurde mit dem Volemetron gemessen.

Nach der Durchmischung von 10 min, die vom Hersteller als ausreichend bezeichnet wird, wurden wieder 8 ml Blut entnommen und als Postmix in ein dafür vorgesehenes Röhrchen unter den gleichen Bedingungen wie beim Premix eingefüllt. Nach dem Vergleich von Premix, Postmix, Dosis und Restaktivität im Volemetron, kann dann die im Körper zirkulierende Blutmenge direkt abgelesen werden.

Die Meßgenauigkeit des Volemetron liegt bei sorgfältiger Handhabung und Beachtung der Bedienungsempfehlungen (28,29,31) zwischen $\pm 3\%$ für die erste Messung bei Maximaldosis von $5\ \mu\text{ci}$ und $\pm 13,6\%$ bei Minimaldosis von $1\ \mu\text{ci}$ bei der 5. Messung, gemäß nachstehender Tabelle, wobei laut Ulmer (29) Einzelmessungen sogar mit einer Genauigkeit bis $\pm 1,6\%$ vorgenommen werden können.

	I	II	III	IV	V
Dosis $5\ \mu\text{ci}$	$\pm 3\%$	$\pm 4,4\%$	$\pm 5,8\%$	$\pm 7,2\%$	$\pm 8,6\%$
$3\ \mu\text{ci}$	$\pm 3,4\%$	$\pm 5,0\%$	$\pm 6,4\%$	$\pm 8,0\%$	$\pm 9,4\%$
$1\ \mu\text{ci}$	$\pm 5,6\%$	$\pm 8,0\%$	$\pm 10\%$	$\pm 12\%$	$\pm 13,6\%$

Tabelle 3: Meßfehlerquote des Volemetron mit J-131-Humanalbumin

UNTERSUCHUNGSMETHODEN

2.) Blutdruck

Der Blutdruck wurde nach der allgemein üblichen Methode nach Riva Rocci gemessen (17). Hierbei wurde eine aufblasbare Druckmanschette nach von Recklinghausen um den Oberarm gelegt und durch Aufpumpen der Manschettendruck soweit gesteigert, bis der Radialispuls nicht mehr fühlbar war. Bei Nachlassen des Druckes können dann die sogenannten Korotkoff-schen Geräusche mit dem Stethoskop über der Arteria brachialis wahrgenommen werden, wenn der Manschettendruck den systolischen Blutdruck erreicht hat. Sie hören auf, wenn der Manschettendruck den diastolischen Blutdruck unterschreitet. Die dazugehörigen Werte lassen sich an einem, der Manschette angeschlossenen Manometer ablesen.

3.) Pulsfrequenz

Durch Palpieren der arteria radialis und zählen der Pulsschläge über einen Zeitraum von 15 sec. mit Hilfe einer Uhr, wurde, nach Multiplikation mit dem Faktor 4, die Anzahl der Pulsschläge pro Minute festgestellt.

4.) Hämatokritwerte kapillär und venös; Hämoglobingehalt; Erythrozytenzahl; Gesamteiweiß

Gleichzeitig mit der Blutentnahme für die Blutvolumenbestimmung, wurden jeweils 10 ml Blut mit 10 ml Einmalspritzen abgenommen, wovon 2 ml in heparinisierte, verschließbare Blutröhrchen gefüllt wurde. Die restlichen 8 ml kamen in ein offenes Reagenzglas. Außerdem wurden den Probanden Kapillarblut aus dem Ohrläppchen in heparinisierte Kapillarröhrchen abgenommen. Von dem in die heparinisierten Blutröhrchen gefüllten Blut, wurden im Labor je 2 weitere Kapillarröhrchen gefüllt, die zusammen mit dem Kapillarblut in der ECCO- Mikrozentrifuge, bei einer Umdrehungszahl von 12000 Upm, 3 min lang zentrifugiert wurden. Es konnten darauf sowohl die kapillären wie auch die venösen Hämatokritwerte am Hawsley Reader abgelesen werden. Von dem Blut aus dem 2 ml-Glas wurden noch die Hämoglobinwerte nach der Cyanhämoglobinemethode mit dem Photometer von Eppendorf bestimmt, und die Erythrozyten mit dem Celloscope 101 von Lars Ljungberg gezählt. Das Gesamteiweiß wurde, nach Zentrifugieren mit einer Umdrehungszahl von 5000 Upm des restlichen 8 ml-Blutes im Reagenzglas, aus dem Serum mit dem Photometer von Eppendorf bestimmt.

UNTERSUCHUNGSMETHODEN

5.) Bestimmung der Urinmenge

Die Probanden ließen zu Beginn der Versuche und je nach 90 und nach 240 min nach Ende der Infusion, Urin in ein Uringlas, deren Menge in einem Maßbecher bestimmt wurde

STATISTISCHE AUSWERTUNG

Aus den Meßergebnissen der einzelnen Testgruppen, wurden zu den Zeiten I - V je die arithmetischen Mittel $\bar{x} = \frac{\sum x}{n}$ und die Standardabweichungen

$$s = \sqrt{\frac{\sum (x - \bar{x})^2}{n-1}}$$
 errechnet.

Da aber auch der Mittelwert eine zufällige Variable ist, hat auch er eine Wahrscheinlichkeitsverteilung (26). Es wurde daher noch die Standardabweichung vom Mittelwert errechnet: $s_{\bar{x}} = \frac{s}{\sqrt{n}}$. Zur Beurteilung der Güte einer Messung schreibt man das Resultat in der Form: Mittelwert mit dazugehörigem Fehler: $\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$, (auf 2 signifikante Ziffern aufgerundet). Die Abweichung der Mittelwerte $\bar{x}$ vom tatsächlichen Mittelwert μ , ist umso kleiner, je kleiner s und je größer n ist.

Die Vertrauenswahrscheinlichkeit der Mittelwerte soll 95 % betragen. Das heißt, daß bei häufiger Anwendung des Verfahrens, 95 % der Mittelwerte im Vertrauensbereich (= Konfidenzbereich) liegen. Als Irrtumswahrscheinlichkeit bleibt also ein Rest von 5 %. (26)

Der Konfidenzbereich errechnet sich nach der t-, bzw. Student-Verteilung:

$$t = \frac{|\bar{x} - \mu|}{s/\sqrt{n}} = \frac{\text{beobachteter Mittelwert} - \text{tatsächlicher Mittelwert}}{\text{Standardabweichung vom Mittelwert}}$$

Daraus folgt für den Konfidenzbereich, daß μ innerhalb der Grenzen

$$\bar{x} \pm t_{0,95,n-1} \times s_{\bar{x}} \text{ liegt.}$$

Aus der Tabelle der Signifikanzschranken der Student Verteilung (26), ist $t = 1,833$ bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit α von 5 % = 0,05 und $n-1 = 9$ Freiheitsgraden (26).

Es werden hiermit also die folgenden Ergebnisse beschrieben:

- arithmetische Mittelwerte
- Standardabweichungen
- Standardabweichungen von den Mittelwerten
- Konfidenzbereiche der Mittelwerte

VERSUCHSERGEBNISSE

In vorliegender Arbeit wurde untersucht, wie groß das intravasale Blutvolumen nach Infusion einer Hydroxyäthylstärke im Vergleich zum Ausgangswert ist, und wie sich die Werte innerhalb von 4 Stunden ändern. Parallel dazu wurden Blutdruck, Pulsfrequenz, Hämatokrit, Hämoglobingehalt, Erythrozytenzahl, Gesamteiweiß und die Urinausscheidung zu den jeweiligen Zeitpunkten gemessen. Die Ergebnisse sind den nachfolgenden Tabellen zu entnehmen.

Volumenmessungen

Bei jeder Versuchsperson wurden 5 Volumenmessungen vorgenommen, die laut vorstehend angegebenen Zeitplan mit dem Volemetron durchgeführt wurden. Die Ausgangsvolumenwerte der 10 Probanden schwankten hierbei von 4600 ml bis 6870 ml, im Durchschnitt also 5856 ml.

	I	II	III	IV	V	I-II	I-III	I-IV	I-V
1	6530	5910	6350	6790	6710	-620	-180	+260	+180
2	6830	6280	6680	7000	7500	-550	-150	+170	+670
3	5720	5390	5870	6050	6060	-330	+150	+330	+340
4	4600	4270	4530	4480	4650	-330	- 70	-120	+ 50
5	5370	4900	5270	5300	4900	-470	-100	- 70	-470
6	5580	5230	5550	5430	5220	-350	- 30	-150	-360
7	6870	6500	6800	6780	6830	-370	- 70	-290	- 40
8	6800	6250	6630	7470	6810	-550	-170	+670	+ 10
9	4710	4400	4570	4570	4500	-310	-140	-140	-210
10	5550	5480	5880	5800	5820	- 70	+330	+250	+270

Tabelle 4: Blutvolumenwerte in ml mit Differenzen zum Ausgangswert

Wenn man die Änderungen der Blutvolumenwerte betrachtet und sie mit einem gemeinsamen 0- Punkt als Ausgangswert graphisch darstellt, so erkennt man, daß zum Zeitpunkt der Blutentnahme von 400 ml im Mittel 395 ml Blut weniger gemessen wird, und nach der Infusion von 500 ml Hydroxyäthylstärke der Ausgangswert nahezu erreicht wird. Dies zeigt , daß das angewandte Verfahren zur Blutvolumenbestimmung ausreichend genaue Ergebnisse liefert. Im weiteren Verlauf, lässt sich 90 min nach Ende der Infusion ein Anstieg des Blutvolumens auf durchschnittlich 111 ml über dem

Ausgangswert ersehen, der bis 240 min nach Ende der Infusion langsam auf 44 ml im Mittel über dem Ausgangswert abfällt.

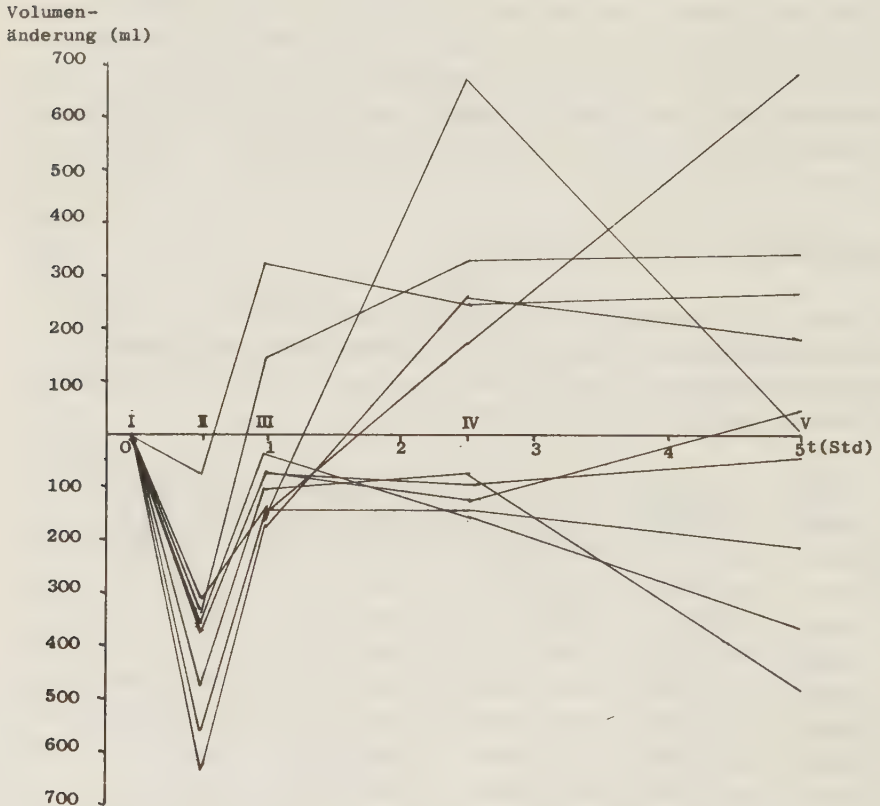


Abbildung I: Blutvolumenänderungen zu den Zeitpunkten I - V

Daß die Streuung der einzelnen Meßergebnisse nur 5. Messung hin etwas zunimmt, war zu erwarten, da, wie bereits bei der Beschreibung der Untersuchungsmethode festgestellt, die Meßgenauigkeit mit steigender Zahl der Volumenbestimmungen pro Proband abnimmt. Außerdem sind die körpereigenen Regulationsvorgänge zu beachten, die gerade bei längerer Beobachtung individuell verschieden stark ins Gewicht fallen.

Bei der Bewertung der Ergebnisse ist noch zu beachten, daß ja nicht nur 400 ml Blut, sondern gleichzeitig vor den jeweiligen Messungen des Blut-

volumens, 10 ml Blut für die Laboruntersuchungen und je 2x 8 ml Blut für Volumenmessungen, Prämix und Postmix, also insgesamt 4x 26 ml = 104 ml zusätzlich entnommen wurden. Die ersten Blutproben zählen nicht, da sie vor der Messung des Ausgangsvolumens entnommen wurden. Zusätzlich infundiert wurde bei jeder Volumenmessung 1 ml Humanalbumin, wobei auch hier der erste nicht zählt. Somit stehen also am Schluß jedes Versuchsdurchganges 504 ml Blutentnahme 504 ml Infusion gegenüber. Da die geringen Differenzen zu den anderen Zeitpunkten nichts an der Aussage ändern, brauchen sie in der weiteren Bewertung der Volumenwirkung nicht beachtet werden. Eine Übersicht darüber gibt nachstehende Tabelle.

Infusion	Entnahme	Gesamt	Art
	- 8	- 8	Volumenmessung I
+ 1	-400	-408	Blutentnahme
+ 1	- 26	-433	Volumenmessung II
+500		+ 67	Infusion
+ 1	- 26	+ 42	Volumenmessung III
+ 1	- 26	+ 17	Volumenmessung IV
+ 1	- 18	0	Volumenmessung V
+504	-504	0	Gesamtsumme
	- 8		für Volumenbestimmung V, im Blutvolumen V enthalten
+ 1	- 18		vor Volumenmessung I

Tabelle 5: Blutvolumenänderungen nach Messung des Ausgangsvolumens
(Angaben in ml)

Die statistische Ausrechnung der gemessenen Blutvolumenänderungen ergibt:

	I-II	I-III	I-IV	I-V
Summe der Werte	-3950	-430	+1110	+440
Anzahl der Werte	10	10	10	10
Mittelwerte	- 395	- 43	+ 111	+ 44
Standardabweichung	159,25	162,27	271,43	341,44
Standardabweichung vom Mittelwert	50,36	51,32	85,83	107,97
Konfidenzbereiche der Mittelwerte	92,31	94,06	187,33	197,91

Die graphische Darstellung der statistisch errechneten Werte gibt einen genauen Überblick über die, bei dem getesteten Volumenersatzmittel zu erwartenden Volumenänderungen. Alle zu erwartenden Werte liegen in den nachfolgend dargestellten Bereichen.

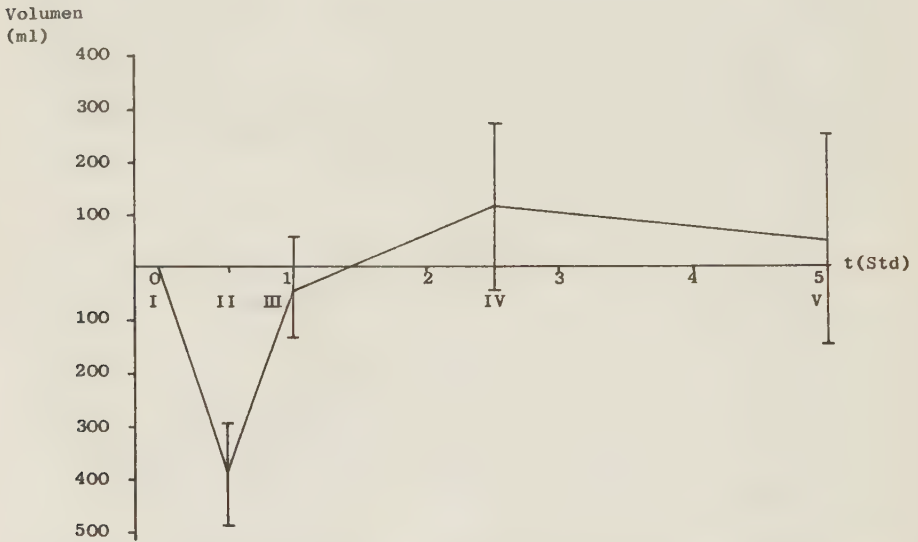


Abbildung II: Mittelwerte der Volumendifferenzen mit ihren Konfidenzbereichen

VERSUCHSERGEBNISSE

Blutdruck

Die Blutdruckmessungen wurden unmittelbar vor Messung der Blutvolumina bestimmt. Auffällig ist die anfangs hohe Streuung der Werte, bedingt durch die verschieden ausgeprägte Fähigkeit der Probanden, ihre Anfangsaufregung zu bekämpfen. Allgemein ist jedenfalls ein Abfall sowohl des systolischen wie auch des diastolischen Blutdruckes nach der Blutentnahme von 400 ml festzustellen, dem ein Anstieg des systolischen Druckes nach Infusion von 500 ml Blutersatz folgt. Ein anschließender langsamer Abfall des systolischen Blutdruckes und leichter Anstieg des diastolischen Druckes bestätigt die Blutvolumenmessungen.

	I	II	III	IV	V
1	130/80	115/80	130/80	120/80	120/80
2	120/80	120/80	130/80	130/80	125/80
3	130/90	125/80	130/90	130/80	125/80
4	130/80	130/80	125/80	120/80	130/80
5	150/110	130/80	130/70	145/90	160/110
6	160/90	160/90	155/85	155/90	155/90
7	125/80	140/80	140/80	140/80	125/70
8	120/80	120/70	130/80	120/70	110/65
9	130/80	130/80	140/80	145/80	120/80
10	115/70	130/75	130/70	130/75	130/75

Tabelle 6: Ergebnisse der Blutdruckmessungen (in mm Hg)

Statistische Ausrechnung der Blutdruckmessungen:

systolischer Blutdruck

	I	II	III	IV	V
Summe der Werte	1310	1300	1340	1335	1300
Anzahl der Werte	10	10	10	10	10
Mittelwerte	131	130	134	133,5	130
Standardabweichungen	13,90	12,69	8,76	12,26	15,63
Standardabweichungen vom Mittelwert	4,39	4,01	2,76	3,87	4,94
Konfidenzbereiche der Mittelwerte	8,05	7,35	5,07	7,11	9,06

diastolischer Blutdruck

Summe der Werte	840	795	795	805	810
Anzahl der Werte	10	10	10	10	10
Mittelwerte	84	79,5	79,5	80,5	81,0
Standardabweichungen	10,75	4,97	5,98	6,35	12,2
Standardabweichungen vom Mittelwert	3,4	1,57	1,89	2,01	3,86
Konfidenzbereiche der Mittelwerte	6,23	2,88	3,47	3,67	7,07

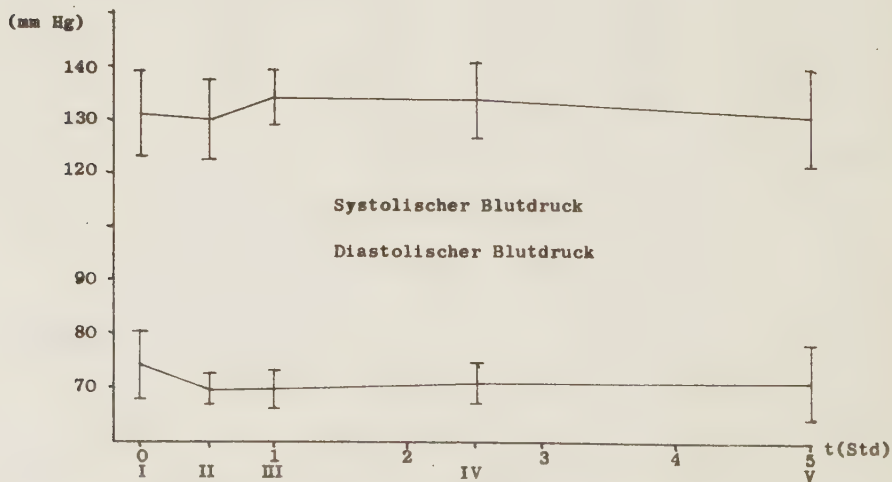


Abbildung III: Blutdruck-Mittelwerte mit ihren Konfidenzberichen

VERSUCHSERGEBNISSE

Messungen der Pulsfrequenz

Die Messungen der Pulsfrequenz erfolgten zur gleichen Zeit, wie die des Blutdruckes. Sie zeigen ebenso wie diese eine anfänglich hohe Streuung, sowie etwas zu hohe, durch Aufregung der Probanden bedingte Anfangswerte. So bleibt dann auch der nach der Blutentnahme erwartete Anstieg der Frequenz aus. Nach der Infusion des Blutersatzmittels ist aber ein deutlicher Abfall zu erkennen, der bis Ende des Versuchs nur noch wenig wieder ansteigt.

	I	II	III	IV	V
1	68	92	74	60	60
2	80	84	77	60	63
3	90	72	72	66	72
4	74	62	64	58	58
5	64	60	64	64	64
6	72	68	60	60	60
7	60	64	60	60	64
8	76	68	64	60	60
9	64	64	64	60	60
10	72	72	72	64	64

Tabelle 7: Ergebnisse der Messungen der Pulsfrequenz (in min^{-1})

Statistische Ausrechnung der Pulsfrequenzmessungen:

	I	II	III	IV	V
Summe der Werte	720	706	671	612	625
Anzahl der Werte	10	10	10	10	10
Mittelwerte	72	70,6	67,1	61,2	62,5
Standardabweichungen	8,79	10,16	6,08	2,53	3,98
Standardabweichungen vom Mittelwert	2,78	3,21	1,92	0,80	1,26
Konfidenzbereiche der Mittelwerte	5,09	5,88	3,52	1,47	2,31

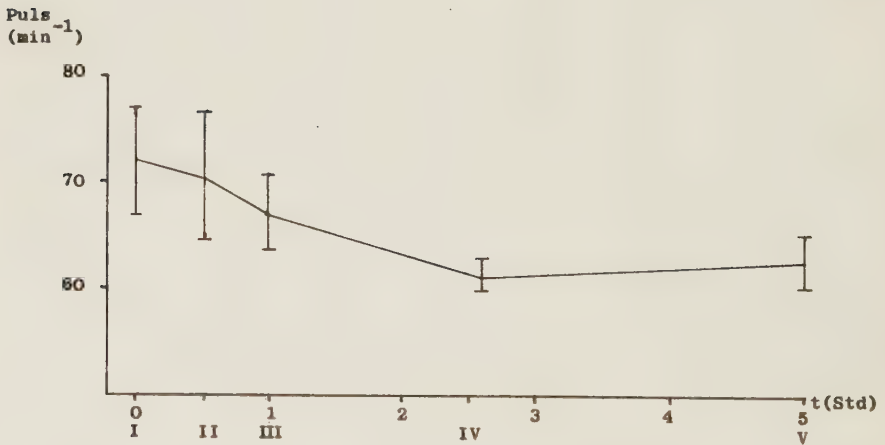


Abbildung IV: Pulsfrequenz-Mittelwerte mit ihren Konfidenzbereichen

VERSUCHSERGEBNISSE

Hämatokrit

Vergleicht man die venös gemessenen Hämatokritwerte mit den Hämatokritwerten aus dem Kapillarblut, so kann man eine beachtliche Übereinstimmung der Mittelwerte feststellen. Der Abfall nach der Blutentnahme zeigt den Einstrom von Flüssigkeit aus dem Interstitium. Einen etwas größeren Abfall bewirkt die Infusion des Blutersatzmittels, dessen allmähliches Verschwinden aus dem Kreislauf durch einen erst schnelleren dann langsamer verlaufenden Anstieg des Hämatokrits gekennzeichnet ist. Der jeweils in Abständen von 2 min gemessene kapilläre Hämatokritwert, zeigt eine erst zögernd einsetzende dann etwas überschießende Reaktion in der Mikrozirkulation, dersofort eine Korrektur in Richtung des ursprünglichen Wertes folgt.

	I	II	III	IV	V
1	39	42	30,5	41	40
2	46	46	41,5	41,5	46
3	47	43	40	42,5	46
4	41	37,5	35	36,5	39
5	47	44,5	39	42	45,5
6	44	43,5	39,5	41,5	41,5
7	39,5	39	36,5	39	40,5
8	44	42,5	38	38,5	40,5
9	47	43,5	41,5	42,5	44,5
10	46	44,5	40	45	46

Tabelle 8: Ergebnisse der Hämatokritmessungen aus venösem Blut (in%)

I	II ₁	II ₂	II ₃	III ₁	III ₂	III ₃	IV	V
1	44	42	42	42,5	40,5	40	39,5	41,5
2	46,5	47	48	49	45	41,5	43,5	43
3	48	47	47	47,5	43	42	40	45
4	40,5	39	38,5	40,5	35	35	35,5	38
5	52	47	47	47	43	43,5	43	46
6	46	47	44	45	43,5	42,5	41	44
7	41,5	39	40	39	37,5	34,5	39	40
8	42,5	42	42	41	39	38,5	39	41
9	49,5	49	47,5	46,5	43,5	42,5	41,5	42,0
10	48,5	47,5	47	45,5	41,5	41	44	46

Tabelle 9: Ergebnisse der Hämatokritmessungen aus kapillärem Blut (in %)

Statistische Ausrechnung der Hämatokritmessungen aus kapillärem Blut

I	II ₁	II ₂	II ₃	III ₁	III ₂	III ₃	IV	V
Summe der Werte	459	446,5	443	443,5	411,5	401	403	431
Anzahl der Werte	10	10	10	10	10	10	10	10
Mittelwerte	45,9	44,65	44,3	44,35	41,15	40,1	40,3	43,1
Standardabweichungen	3,73	3,76	3,47	3,38	3,14	3,15	2,29	2,57
Standardabweichungen vom Mittelwert	1,18	1,19	1,09	1,07	0,99	0,99	0,72	0,81
Konfidenzbereiche der Mittelwerte	2,16	2,18	2,01	1,96	1,82	1,83	1,32	1,61

Statistische Ausrechnung der Hämatokritmessungen aus venösem Blut

	I	II	III	IV	V
Summe der Werte	440,5	426	381,5	410	429
Anzahl der Werte	10	10	10	10	10
Mittelwerte	44,05	42,6	38,15	41,0	42,9
Standardabweichungen	3,15	2,57	3,38	2,41	2,94
Standardabweichungen vom Mittelwert	0,99	0,81	1,07	0,76	0,93
Konfidenzbereiche der Mittelwerte	1,82	1,49	1,96	1,39	1,70

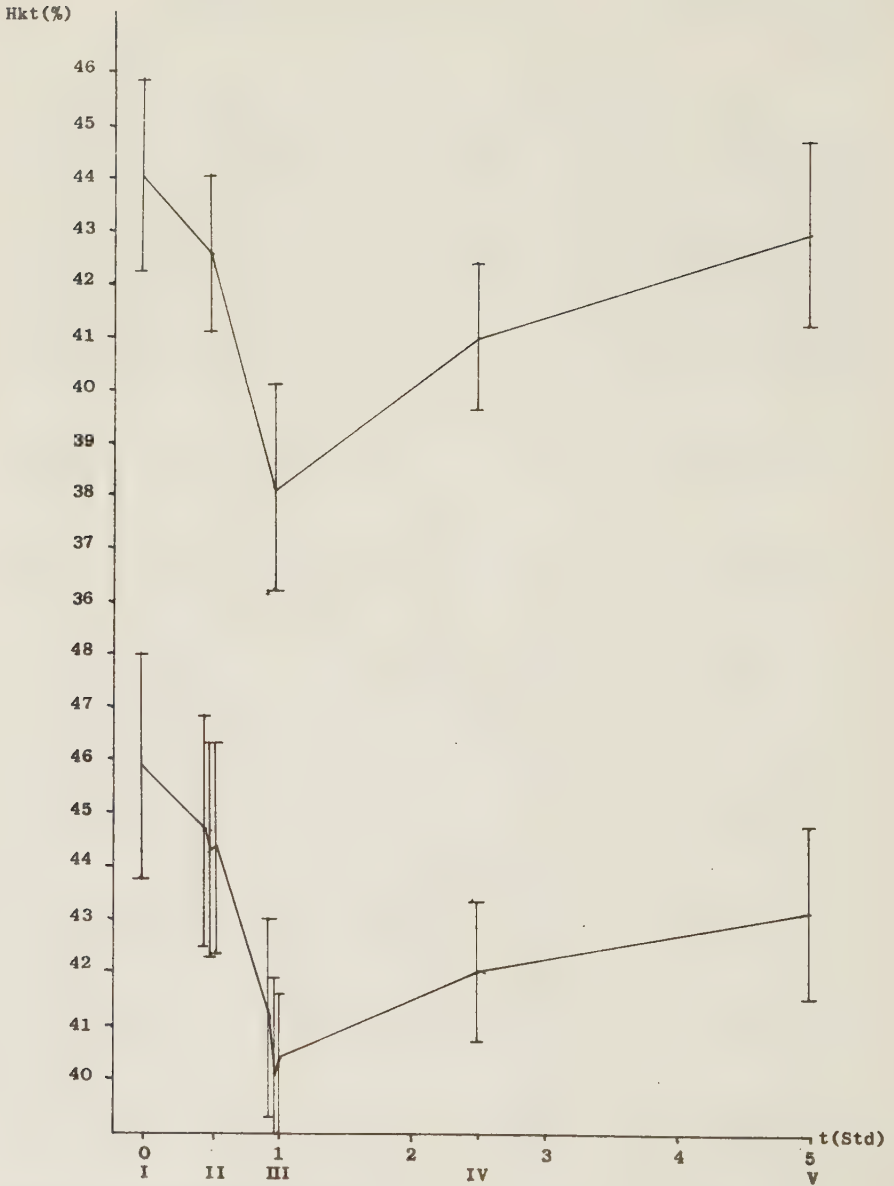


Abbildung V: Hämatokritmittelwerte, venös und kapillär, mit ihren Konfidenzbereichen (in %)

VERSUCHSERGEBNISSE

Erythrozytenzahl

Auch in der Zahl der Erythrozyten, ließ sich keine Diskrepanz zu den Volumenmessungen feststellen. Einem Abfall nach der Blutentnahme durch Einstrom von Flüssigkeit aus dem Interstitium folgte ein weiterer Abfall durch die Infusion, mit einem anschließenden leichten Anstieg, jedoch nur bis unterhalb des Wertes, der nach der Blutentnahme gemessen wurde.

	I	II	III	IV	V
1	5,09	5,22	4,73	5,0	5,0
2	5,44	5,52	4,98	5,11	5,47
3	5,69	6,15	5,21	4,71	5,24
4	4,72	4,6	4,56	4,68	4,73
5	5,79	4,55	3,57	4,54	4,69
6	4,41	4,07	3,7	4,29	4,21
7	4,71	4,52	4,0	4,09	4,53
8	4,45	4,21	4,07	4,13	4,22
9	5,65	4,48	4,15	4,31	4,52
10	5,13	4,51	4,0	4,17	4,98

Tabelle 10: Ergebnisse der Bestimmung der Erythrozytenzahl (in Mill/ul)

Statistische Ausrechnung der Bestimmung der Erythrozytenzahl

	I	II	III	IV	V
Summe der Werte	51,1	47,5	42,8	45,0	47,5
Anzahl der Werte	10	10	10	10	10
Mittelwerte	5,11	4,75	4,28	4,50	4,75
Standardabweichungen	0,52	0,61	0,55	0,36	0,41
Standardabweichungen vom Mittelwert	0,16	0,19	0,17	0,11	0,13
Konfidenzbereiche der Mittelwerte	0,30	0,35	0,32	0,21	0,24

Erys
(Mill/ μ l)

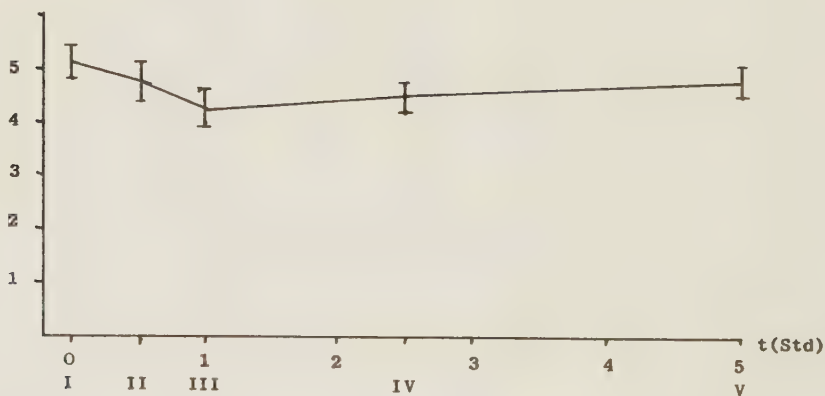


Abbildung VI: Mittelwerte der Bestimmung der Erythrozytenzahl mit ihren
Konfidenzbereichen (in Mill/ μ l)

VERSUCHSERGEBNISSE

Hämoglobingehalt

Die Änderung des Hämoglobingehaltes unterscheidet sich im Durchschnitt kaum von der, der Erythrozyten, so daß auch hier eine Übereinstimmung mit den übrigen Werten festzustellen ist.

	I	II	III	IV	V
1	15,6	15,8	14,3	15	14,5
2	16,5	15,8	14,8	15,4	16,7
3	16,7	15,8	14,5	15,2	15,9
4	14,3	14,0	14,3	14,1	14,2
5	17,6	17,4	15,4	16,1	16,5
6	16,8	16,1	14,6	14,8	15,2
7	14,7	14,5	13,6	14,0	14,45
8	15,03	14,68	13,31	13,59	13,7
9	17,0	16,7	14,1	15,03	15,2
10	17,23	16,5	13,95	15,03	15,78

Tabelle 11: Ergebnisse der Bestimmung des Hämoglobingehaltes (in g/%)

Statistische Ausrechnung der Bestimmung des Hämoglobingehaltes

	I	II	III	IV	V
Summe der Werte	161,4	157,3	142,7	148,2	152,2
Anzahl der Werte	10	10	10	10	10
Mittelwerte	16,14	15,73	14,27	14,82	15,22
Standardabweichungen	1,15	1,05	0,62	0,74	1,00
Standardabweichungen vom Mittelwert	0,36	0,33	0,19	0,23	0,31
Konfidenzbereiche der Mittelwerte	0,67	0,61	0,36	0,43	0,58

Hämoglobin

(g %)

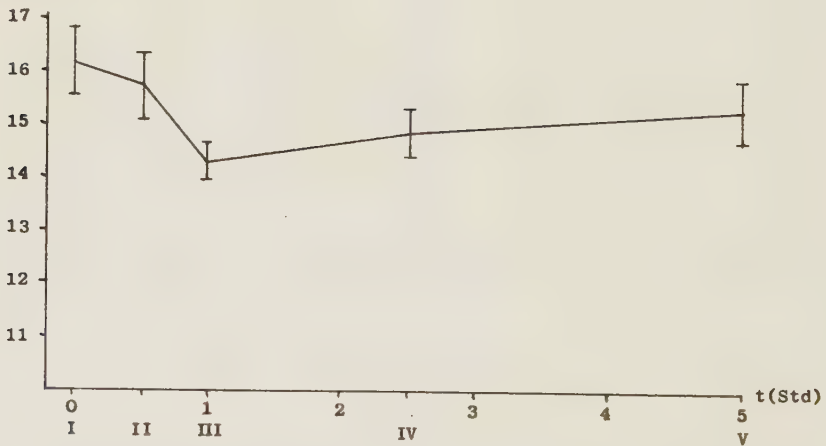


Abbildung VII: Mittelwerte der Hämoglobinbestimmung mit ihren Konfidenzbereichen
(in g %)

VERSUCHSERGEBNISSE

Gesamteiweiß

Die Messung des Gesamteiweißes ergab bei den einzelnen Probanden eine Streuung von 5,2 - 7,8 zu Beginn der Versuche. Die Änderungen im Verlauf der Versuche sind in der gleichen Größenordnung wie die der Erythrozyten.

	I	II	III	IV	V
1	7,4	6,9	6,3	7,0	6,9
2	6,4	6,3	5,4	5,4	6,2
3	5,2	5,0	4,2	5,1	5,4
4	7,1	6,9	5,6	6,2	6,5
5	7,1	7,1	5,7	6,4	7,5
6	7,4	7,4	6,3	6,5	6,9
7	5,5	5,3	4,7	5,0	5,4
8	6,3	6,0	5,1	5,1	5,4
9	7,8	7,6	6,2	6,6	6,8
10	7,2	6,4	5,3	5,9	6,1

Tabelle 12: Ergebnisse der Bestimmung des Gesamteiweißes (in %)

Statistische Ausrechnung der Bestimmung des Gesamteiweißes

	I	II	III	IV	V
Summe der Werte	67,4	64,9	54,8	59,2	63,1
Anzahl der Werte	10	10	10	10	10
Mittelwerte	6,74	6,49	5,48	5,92	6,31
Standardabweichungen	0,86	0,86	0,69	0,72	0,74
Standardabweichungen vom Mittelwert	0,27	0,27	0,22	0,23	0,23
Konfidenzbereiche der Mittelwerte	0,49	0,49	0,40	0,42	0,43

Gesamteiweiß

(%)

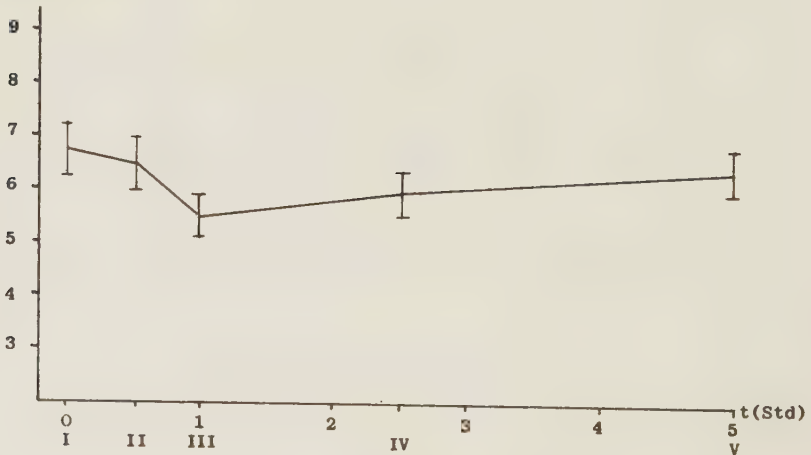


Abbildung VIII: Mittelwerte der Gesamteiweiß-Bestimmung mit ihren Konfidenzbereichen (in %)

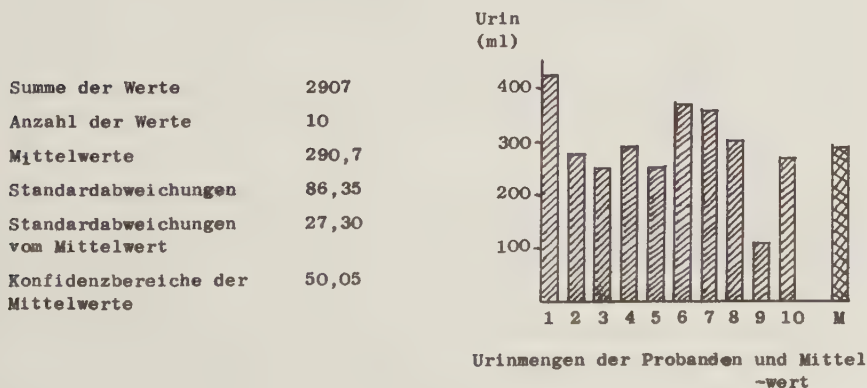
VERSUCHSERGEBNISSE

Urin

Die Probanden ließen zu Beginn der Versuche und jeweils vor der IV. und V. Blutvolumenmessung Urin, wobei nicht immer jeder Proband in der Lage war Urin zu lassen. Besonders zu Beginn hatte mancher Schwierigkeiten, da durch die Nahrungskarenz von 6 Stunden und den morgendlichen Toiletten- gang die Blase nicht ausreichend gefüllt war. Im Schnitt ließen die Ver- suchspersonen 290 ml Urin, wobei die Menge von 110 bis 427 ml schwankte.

	I	IV	V	Gesamt
1	95	240	92	427
2	-	185	90	275
3	-	-	250	250
4	-	200	90	290
5	30	100	120	250
6	-	280	90	370
7	25	190	150	365
8	-	300	-	300
9	20	40	50	110
10	-	175	95	270

Tabelle 13: Ergebnisse der Bestimmung des Urines (ml)



DISKUSSION UND SCHLUSSFOLGERUNG

Es steht außer Frage, daß Plasmaersatzmittel ihren sicheren Platz in der Medizin gefunden haben. Zur Diskussion steht aber hierbei immer noch die Frage, welches Mittel die besten Eigenschaften hat und die meisten an ein Plasmaersatzmittel gestellten Forderungen erfüllt. Die vorliegende Hydroxyäthylstärke erfüllt, wie bereits von mehreren Autoren beschrieben, die meisten dieser Forderungen. So ist Hydroxyäthylstärke gut zu lagern, vollkommen steril, und führt bei Infusionen zu keinen Unverträglichkeits oder anaphylaktischen Reaktionen (27). Auch die fehlende Schädigung von Organen (5,10), fehlende teratogene Wirkung (15) und die positive Beeinflussung der Blutgerinnung und des Plasmahistaminspiegels (19,21) wurde bestätigt. Daneben kann Hydroxyäthylstärke in ausreichender Menge bereitgestellt werden und ist damit, auch durch die Lagerungsmöglichkeit sogar unter ungünstigen Bedingungen (27), nahezu universell einsetzbar. Ob es auch die wichtigsten Funktionen, den volumenauffüllenden Effekt und die ausreichend lange Beibehaltung dieser Wirkung, erfüllt, sollte in dieser Arbeit untersucht werden.

Im Gegensatz zu Dextran und ähnlichen Volumenersatzmitteln, bei denen die intravasale Verweildauer ausschließlich durch die Molekülgröße geregelt wird, ist bei der Hydroxyäthylstärke neben der Molekülgröße noch der Hydroxyäthylierungsgrad von ausschlaggebender Bedeutung (27). Bei den bisher untersuchten Hydroxyäthylstärken, die im Durchschnitt eine mittlere Molekülgröße von 450000 und einen Substitutionsgrad von 0,7 - 0,8 besitzen, wurden bisher gute Erfahrungen mit der intravasalen Volumenwirkung gemacht. Man sprach meist sogar von einer guten Volumenexpansion und auch die Verweildauer wurde mit dem Dextran 60 oder 70 verglichen. Andere Autoren sprachen dagegen von einem reinen Volumenersatzmittel ohne Expanderwirkung. Diese Versuche wurden sowohl an Versuchstieren wie auch an Menschen durchgeführt (13,16,18,27 und andere, zum Teil unveröffentlichte Arbeiten).

Bei der in dieser Arbeit untersuchten Testlösung handelt es sich aber um eine Hydroxyäthylstärke mit einem mittlerem Molekulargewicht von 30000 - 40000 und einem Substitutionsgrad von 0,50 - 0,55. Es sind also erheblich niedrigere Werte wie bei den bisher getesteten Substanzen. Dennoch konnte, wie gezeigt, nicht nur eine Volumenauffüllende Wirkung, sondern eine, wenn auch geringe, über den Ausgangswert hinausgehende Volumenexpansion festgestellt werden. Außerdem ist die Verweildauer

in dem betrachteten Zeitraum von 4 Stunden ausreichend hoch und im Durchschnitt noch 44 ml über dem Ausgangswert. Dies sind allerdings nur Mittelwerte. Die individuelle Schwankung sowie die Konfidenzbereiche der Mittelwerte sind recht groß. Nun wird aber diese Wirkung noch durch die übrigen Messungen, die parallel mit den Volumenbestimmungen durchgeführt wurden, bestätigt. So zeigen die Werte für den Hämatokrit, sowohl venös wie kapillär gemessen, trotz individueller Schwankungen einheitlich die gleiche Tendenz, nämlich die Verdünnung des Blutes entsprechend den festgestellten Volumenwerten. Die gleiche Bestätigung geben uns die beachtlich einheitlich verlaufenden Werte für die Erythrozytenzahl, Hämoglobingehalt und Gesamteiweiß, die ebenfalls die als Mittelwert berechneten Volumenänderungen bestätigen, so daß diese Durchschnittswerte trotz vorhandener Streuung durch verfahrensbedingte Meßfehler, als repräsentativ betrachtet werden können.

Die Ergebnisse der Blutdruck und Pulsfrequenzmessungen gaben wenig Aufschluß über die Änderungen des Blutvolumens. Die Werte waren sehr starken individuellen Schwankungen unterworfen, so daß die Mittelwerte nur als Anhalt einer Tendenz gerechnet werden können. Diese Tendenz ist dann aber bei allen Probanden nahezu gleich.

Die Urinwerte sind, bis auf einen niedrigen Wert, relativ konstant und betragen im Durchschnitt 290 ml. Man kann daher, wenn man die 6 Stunden Nahrungskarenz vor dem Versuch und die 6 Stunden Karenz während des Versuchs betrachtet, durchaus von einer durch die Testlösung bewirkten Vergrößerung der Harnproduktion der Niere sprechen. Die günstige Beeinflussung der Nierenfunktion durch Hydroxyäthylstärke wird auch von anderen Autoren durch ihre Versuche bestätigt (5,10,11), wobei diese Versuche sowohl an Tieren wie auch an Menschen durchgeführt wurden.

Man kann also die untersuchte Hydroxyäthylstärke als ein Volumenersatzmittel von guter Verträglichkeit und Wirkung bezeichnen. Eine Volumenexpandierende Wirkung läßt sich aufgrund der gewonnen Ergebnisse erwarten, aber nicht eindeutig beweisen.

ZUSAMMENFASSUNG

In dieser Arbeit sollte die Wirkung einer Hydroxyäthylstärke auf den Blutkreislauf untersucht werden. Die Fragen die geklärt werden sollten waren hierbei: - Wie ändert sich das Blutvolumen bei hypovolämischen

Gesunden nach Infusion von 500 ml Hydroxyäthylstärke

- Wie ändert sich das Blutvolumen und die Blutzusammensetzung innerhalb von 4 Stunden nach Ende der Infusion

Hierzu wurden bei 10 freiwilligen Versuchspersonen jeweils 400 ml Blut entnommen und anschließend 500 ml Hydroxyäthylstärke infundiert. Das Blutvolumen wurde zu Beginn der Versuche, nach der Blutentnahme, nach der Infusion und jeweils 90 min und 240 min nach Ende der Infusion gemessen. Parallel dazu wurden Blutdruck und Puls gemessen, sowie je 10 ml Blut entnommen, um den Hämatokrit, die Erythrozyten, das Hämoglobin und das Gesamteiweiß im Labor zu messen. Urin wurde zu Beginn und nach 90 min und 240 min gemessen.

Es ergab sich, daß die untersuchte Hydroxyäthylstärke im Durchschnitt eine geringe volumenexpandierende Wirkung hatte, die durch die Laborwerte von Hämatokrit, Hämoglobin, Erythrozyten und Gesamteiweiß bestätigt wurde, wobei die Werte der verschiedenen Versuchspersonen, besonders nach 240 min, eine relativ große, individuell verschiedene, Streuung um den Mittelwert zeigen. Die von verschiedenen Autoren beschriebene Förderung der Nierenfunktion konnte auch hierbei bestätigt werden.

Insgesamt kann gesagt werden, daß die getestete Hydroxyäthylstärke ein sicheres Volumenersatzmittel ist, welches in der Lage ist einen vorhandenen Blutverlust vollkommen zu ersetzen, ohne daß nachteilige Reaktionen zu befürchten sind. Die Bezeichnung Plasmaexpander kann aber nach vorliegenden Ergebnissen nur unter sehr großen Einschränkungen gegeben werden, da diese Wirkung zwar aufgrund der vorhandenen Ergebnisse erwartet werden kann, aber sowohl die Mittelwerte zu wenig über dem Ausgangswert liegen, als auch die individuelle Streuung sowie die Konfidenzbereiche der Mittelwerte, zu groß für eine derartige Behauptung sind.

LITERATURANGABEN

Die Nummern entsprechen den, im Text in Klammern angegebenen

- 1.) Ahnefeld, F.W.: Ergebnisse der Blutvolumenbestimmungen mit dem Volemetron
in: K.Horatz und Frey: Schock und Plasmaexpander 114-117 (1964)
- 2.) Ahnefeld, F.W., Frey, Halmagyi: Die Blutvolumenbestimmung mit radio-
aktiven Isotopen zur Verhütung von Irrtümern in der Anzeigestellung
zur Bluttransfusion von Blutersatzmitteln
Bibl.Haemat. 16, 223-230 Basel 1963
- 3.) Ahnefeld, F.W., Halmagyi, Überla: Untersuchungen zur Bewertung kolloi-
daler Volumenersatzmittel; Anaesthesist 14, 137-143 (1965)
- 4.) Bergmann H.: Blut und Blutersatz; Infusionstherapie 1, Sonderheft 1
8-14 (1973)
- 5.) Franke, H., Sabotta et al.: Funktion und Morphologie der isolierten
Rattenniere nach zellfreier Perfusion mit verschiedenen Plasma-
expandern; Anaesthesist 24, 231-238 (1975)
- 6.) Frey, R et al.: Vorsichtsmaßnahmen bei der Anwendung kolloidaler
Volumen Ersatzmittel; Arzneimittelkommission der deutschen
Ärzteschaft DÄ 10, 637 (1975)
- 7.) Frey, R et al.: Erläuterungen zu dem Artikel 6; Anaesthesist 24, 378-380
(1975)
- 8.) Gabka, J., Harnisch: Operationskurs für Zahnmediziner 76 f
- 9.) Gruber, U.F.: Blutersatz; Berlin 1968
- 10.) Heidenreich, O.: Wirkungen der Plasmaersatzmittel Hydroxyäthylstärke
und Dextran 60 auf die Nierenfunktionen von Hunden beim akuten
Hämorrhagischen Schock; Anaesthesist 24, 239-243 (1975)
- 11.) Hempel, V. et al.: Der Einfluß der Hydroxyäthylstärkelösung auf
Kreislauf und Nierenfunktion bei hypovolämischen Patienten
Anaesthesist 24, 198-201 (1975)
- 12.) Hölscher, B.: Blutersatz durch Hydroxyäthylstärke oder Dextran 60
Infusionstherapie 4, 281-285 (1973/74)
- 13.) Hölscher, B.: Vergleichende Untersuchungen von Hydroxyäthylstärke
und Dextran 60 bei isovolämischer Hämodilution und im Entblutungs-
schock bei der Ratte; Anaesthesist 24, 215-218 (1975)
- 14.) Hunzinger, W.A.: Blutvolumetrie mit Jod 131 Albumin nach Infusion
von Plasmaersatzmitteln; Klin. Wschr. 32, 777-780 (1954)
- 15.) Ivancovic, S., Bülow: zur fehlenden teratogenen Wirkung des Plasma-
expanders Hydroxyäthylstärke bei Ratte und Maus
Anaesthesist 24, 244-245 (1975)

- 16.) Jesch, F. et al.: Hydroxyäthylstärke als Plasmaersatzmittel: Untersuchungen mit isovolämischer Hämodilution
Anaesthesist 24, 202-209 (1975)
- 17.) Keidel, W.D.: Kurzgefasstes Lehrbuch der Physiologie 240 ff, u.a.
Stuttgart 1973
- 18.) Kilian, J. et al.: Wirkung von 6 %-iger Hydroxyäthylstärke, 4,5 %-igem Dextran 60 und 5,5 %-iger Oxypolygelatine auf Blutvolumen und Kreislauf bei Versuchspersonen; Anaesthesist 24, 193-197 (1975)
- 19.) Lorenz, W. et al.: Plasmahistaminspiegel beim Menschen nach rascher Infusion von Hydroxyäthylstärke; Anaesthesist 24, 228-230 (1975)
- 20.) Lundsgaard-Hansen, P.: Nebenwirkungen von Plasmaersatzmitteln
Praxis 58 Nr. 4, 103-108 (1969)
- 21.) Peter, K. et al.: Die Beeinflussung der Blutgerinnung durch Hydroxyäthylstärke; Anaesthesist 24, 378-380 (1975)
- 22.) Pschyrembel, W.: Klinisches Wörterbuch, 1094 f
Berlin 1972
- 23.) Reifferscheid, M.: Chirurgie, 76 f
Stuttgart 1974
- 24.) Reissigl, H.: Zur Geschichte der Infusion;
Infusionstherapie 1, 29-33 (1973/74)
- 25.) Ring, J. et al.: Untersuchungen zur Frage der Nebenwirkungen bei Anwendung von Plasmaersatzmitteln
Klinische Anaesthesiologie und Intensivtherapie 9. 58-72 (1975)
- 26.) Sachs, L.: Statistische Auswertungsmethoden
Berlin 1968
- 27.) Thompson, W.L.: Hydroxyäthylstärke, ein neues kolloidales Volumen-ersatzmittel; Wiss. Inf. Fresenius Stiftung 2, 145-160 (1974)
- 28.) Ulmer, H.V.: Messgenauigkeit und Fehlerquellen bei der Bestimmung des Blutvolumens mit dem Volemetron; Vortrag, Mainz 28.4.1971
- 29.) Ulmer, H.V.; Böning: Accuracy and sources of error in Determining the Blood Volume with Volemetron
Anaesthesist 8, 277-282 (1971)
- 30.) Wawersik, J. et al.: Blutverlust und Blutersatz
Wiss. Inf. Freseniusstiftung Beiheft 1, 1975
- 31.) Williams, J.A., Fine: Measurements of Blood Volume with a new apparatus
New Engl.J.Med. 264, 842-848 (1961)

LEBENS LAUF

Am 08. Januar 1949 wurde ich als Sohn des heutigen Berufsoffiziers Erwin Augustin und dessen Ehefrau Anneliese, geborene Kraus, in Duisburg geboren und am 13. Januar 1949 in der evangelischen Kirche auf die Namen Dieter, Ernst, Peter getauft. Ich besitze die deutsche Staatsangehörigkeit. Ostern 1955 wurde ich in Duisburg-Wedau in die dortige Volksschule eingeschult und besuchte wegen eines Ortswechsels meiner Eltern im Juni 1957 die Volksschule in Wetzlar, bis zu meinem Eintritt in das dortige humanistische Gymnasium Ostern 1959. Ab November 1964 besuchte ich das Gymnasium in Füssen und ab Juni 1966 das Ludwigsgymnasium in Straubing, wo ich im Juni 1970 meine Schulausbildung mit dem Abitur beendete. Am 01. Juni 1970 trat ich freiwillig in den Dienst der Bundeswehr, die ich im April 1972 als Leutnant d.R. verließ, um mein Studium der Zahnheilkunde an der Universität Mainz zu beginnen. Am 14. März 1973 bestand ich die naturwissenschaftliche Vorprüfung und am 02. Oktober 1974 die zahnärztliche Vorprüfung an der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz. Am 27. August 1976 heiratete ich Helga Schildbach, von Beruf Industriekaufmann.

